

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-324626
 (43)Date of publication of application : 08.12.1998

(51)Int.CI. A61K 31/20
 A61K 31/20

(21)Application number : 10-155577 (71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD
 (22)Date of filing : 04.06.1998 (72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI
 KISHIMOTO KAZUO
 TATEISHI SHIGETO
 ONO HIROYUKI

(30)Priority

Priority number : 05154331	Priority date : 01.06.1993	Priority country : JP
05301067	05.11.1993	
06 80982	28.03.1994	JP

JP

(54) 2-PROPYLPENTANOIC ACID-CONTAINING MEDICINE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine useful for treating and/or preventing neurodegenerative diseases, nervous function disorders, brain tumors, brain spinal diseases, etc., which are caused by functional disorder of astrocytes.

SOLUTION: This agent for improving astrocytes function is obtained by compounding 2-propylpentanoic acid or a non-toxic salt thereof as an active ingredient. It is orally administered at a dose per an adult in the range of 1-1000 mg once to several times a day, or it is parentally (preferably, intravenously or intraventricularly) administered at a dose per an adult in the range of 100 μ g to 100 mg once or several times a day. This medicine suppresses the response decrease of astrocytes in receptors of glutamic acid or yaminobutyric acid, and widely suppresses the content of fibrous gliadin protein, which is an index of reactive astrocyte.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 04.06.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3195581

[Date of registration] 01.06.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-324626

(43)公開日 平成10年(1998)12月8日

(51)Int.Cl.⁸
A 61 K 31/20識別記号
AAM
AABF I
A 61 K 31/20AAM
AAB

審査請求 有 請求項の数11 O.L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平10-155577
 (62)分割の表示 特願平8-216932の分割
 (22)出願日 平成6年(1994)5月31日
 (31)優先権主張番号 特願平5-154331
 (32)優先日 平5(1993)6月1日
 (33)優先権主張国 日本 (J P)
 (31)優先権主張番号 特願平5-301067
 (32)優先日 平5(1993)11月5日
 (33)優先権主張国 日本 (J P)
 (31)優先権主張番号 特願平6-80982
 (32)優先日 平6(1994)3月28日
 (33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000185983
 小野薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
 (72)発明者 大内田 修一
 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
 薬品工業株式会社水無瀬研究所内
 (72)発明者 岸本 一雄
 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
 薬品工業株式会社水無瀬研究所内
 (72)発明者 立石 成人
 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
 薬品工業株式会社水無瀬研究所内
 (74)代理人 弁理士 大家 邦久 (外1名)

最終頁に統ぐ

(54)【発明の名称】 2-プロピルベンタン酸を含有する薬剤

(57)【要約】

【構成】 2-プロピルベンタン酸、またはその非毒性
 塩を有効成分として含有するアストロサイト機能改善
 剤。

【効果】 2-プロピルベンタン酸、またはその非毒性
 塩は神経変性疾患（アルツハイマー病等）、脳卒中や脳
 外傷後の神経機能障害（多発性硬化症等）、脳腫瘍（星
 状膠細胞腫等）および感染症に伴う脳脊髄疾患（髄膜炎
 等）の予防／治療に有用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 2-プロピルベンゼン酸、またはその非毒性塩を有効成分として含有するアストロサイト機能改善剤。

【請求項 2】 2-プロピルベンゼン酸、またはその非毒性塩を有効成分として含有するリアクティブアストロサイト誘導抑制剤。

【請求項 3】 2-プロピルベンゼン酸、またはその非毒性塩を有効成分として含有するリアクティブアストロサイトからアストロサイトへの変換作用剤。

【請求項 4】 神経変性疾患治療用である請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 5】 (脳卒中または脳脊髄外傷後の神経機能傷害治療用である請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の薬剤)

【請求項 6】 脳腫瘍治療用である請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 7】 感染症に伴う脳脊髄疾患治療用である請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 8】 アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、またはオリーブ橋小脳萎縮症の治療および/または予防のための請求項 4 記載の薬剤。

【請求項 9】 多発性硬化症の治療および/または予防のための請求項 5 記載の薬剤。

【請求項 10】 星状膠細胞腫の治療および/または予防のための請求項 6 記載の薬剤。

【請求項 11】 頸膜炎、脳膿瘍、クロッツフェルド-ヤコブ病、またはエイズ痴呆の治療および/または予防のための請求項 7 記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はアストロサイト機能改善剤に関する。さらに詳しく言えば、神経変性疾患、脳卒中や脳脊髄外傷後の神経機能障害、脳腫瘍、感染症に伴う脳脊髄疾患などの治療剤および/または予防に用いることのできる2-プロピルベンゼン酸またはその非毒性塩を有効成分として含有するアストロサイト機能改善剤に関する。

【0002】

【発明の背景】 脳を構成する細胞には、大別してニューロンとグリア細胞が存在する。ニューロンは細胞体と突起を有する。突起には神経情報を他のニューロンに伝える軸索と、他のニューロンからの情報を受け取る樹状突起の2種類が存在する。神経情報は、ニューロンの突起の接着部（シナプスという。）を通じてひとつのニューロンより次のニューロンに伝えられる。一方、グリア細胞はニューロンの働きを支持する。具体的には、ニューロンに対する栄養補給や老廃物排泄、それにイオンバランスの保持といったニューロンの支持細胞としての役割を有すると考えられている。グリア細胞には多種多様な

細胞が含まれる。中枢神経系ではアストロサイト、オリゴンドロサイト、ミクログリアなどがあり、末梢神経系にはシュワン（Schwann）細胞、マントル（mantle）細胞などがあり、また脳室内皮に存在するエpendymal（ependymal）細胞もグリア細胞のひとつである。

【0003】 ニューロンの増殖・分化は主に出生前と出生直後に行なわれる。一方、グリア細胞の増殖・分化は出生後も行なわれる。

【0004】 従来、神経変性疾患（アルツハイマー病、多発性硬化症、肝性脳症、遲発性神經壞死など）の成因は、主にニューロンの異常にあると考えられていた。しかし、最近ではニューロンを取り囲むグリア細胞、特にアストロサイトの機能的異常にあるとの考え方も有力になってきた [Scientific American, p. p. 44-52, April (1989)]。なぜなら、アストロサイトがニューロンの支持細胞としての役割にとどまらず、グルタミン酸やγ-アミノ酪酸（以下、GABAと略記する。）の代謝能、神経ペプチドやサイトカインの生成能、さらにはニューロンや免疫細胞としての機能を有し、脳機能の働きを制御する重要な役割を演じていることが明らかになったからである。従って、アストロサイトの機能的異常が種々の脳疾患に決定的な影響を及ぼすことは容易に考えられる。

【0005】 脳障害時の脳組織内で、ニューロン死が認められる部位周辺には、アストロサイトから誘導されたリアクティブアストロサイトによるリアクティブアストロサイトシスが認められている [J. Anat., 106, 471 (1970); Dev., Biol., 72, 381 (1979); Adv. Cell. Neurobiol., 2, 249 (1981)]。脳損傷後に出現するリアクティブアストロサイトシスは、病巣修復のための代償性の反応であるという考え方があるが、最近、リアクティブアストロサイトシスの過剰反応がニューロンの変性脱落を引き起こすことを示唆する報告がなされた [Science, 237, 642 (1987); Brain Res., 481, 191 (1989); 同誌 547, 223 (1991)]。

【0006】 この過剰反応にあずかるリアクティブアストロサイトからは種々の神経伝達物質やサイトカインの放出が認められているが [Cytobios, 61, 133 (1990)]、そのうち、特に注目すべきものは神経成長因子（NGF） [Biochem. Biophys. Res. Commun., 136, 57 (1986); Brain Res., 560, 76 (1991)] の放出およびβ-アミロイド前駆体蛋白（β-APP） [Neuron, 3, 275 (1989); J. Neurosci. Res., 25, 431 (1990); FEBs Lett., 292, 171 (1991)] の発現である。

【0007】 β-APPの発現は、リアクティブアストロサイトがβ-アミロイドの起源である可能性を示唆しており、β-アミロイド沈着とリアクティブアストロサイトシスとは密接な関係があると推察されている [J. Neurosci. Sci., 112, 68 (1992)]。β-アミロイド沈着は、神経変性疾患の代表であるアルツハイマー病に特徴

的で、その発症に重大な役割を演じていると考えられている [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4245 (1985); Brain Res. Reviews, 16, 83 (1991); TIPS, 12, 383 (1991)]。

【0008】また、リアクティブアストロサイトから放出されたNGFは、 β -アミロイドが有する神経毒性活性 [Science, 250, 279 (1990)] の用量効力を10万倍増強する作用を有することが見出され、NGFも β -アミロイドによるニューロン死に対して相乗的效果をもたらしていることが判明している [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 9020 (1990)]。また、 β -アミロイドは、グルタミン酸やN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) のような興奮性アミノ酸によるニューロン死を促進することも見出されている [Brain Res., 533, 315 (1990)]。これらの事実は、アルツハイマー病における β -アミロイドの沈着という病理所見を説明しうる現象と考えられる。さらに最近、アルツハイマー病でアストロサイトの機能的異常が認められ、しかもリアクティブアストロサイトが直接アルツハイマー病の発症に関与しているのではないかとも推察されている [Neurology, 40, 33 (1990); Neurobiol. Aging, 13, 239 (1992)]。

【0009】しかしながら、何故、リアクティブアストロサイトシスが過剰に起こるのかについては、これまでまったく明らかにされていない。そこで、本発明者らはリアクティブアストロサイトの生理的機能を調べるために、ラット新生児の摘出脳を用いてリアクティブアストロサイトの誘導について検討した。その結果、脳を予め物理的に破壊した後、アストロサイトを常法により培養することによって、リアクティブアストロサイトを誘導することに成功した。すなわち、培養5日目頃から驚くべき異常増殖が始まるとともに、リアクティブアストロサイトの指標となる纖維性グリア酸性蛋白 (GFAP) 含量の増大およびリアクティブアストロサイトに特徴的な形態変化 (肥大) が認められた。

【0010】これらを確認したうえで、リアクティブアストロサイトの誘導時における機能的変化を追跡した。その結果、カルシウムチャネル、ナトリウムチャネル、カリウムチャネルおよびグルタミン酸受容体は、培養中も一定の応答を示しだけたが、抑制性の制御にあずかるGABA_A受容体の応答は、培養中アストロサイトの異常増殖とともに低下し、やがて検出限度以下まで低下することが確認された。もうひとつの抑制性アミノ酸であるグリシンに対する受容体の応答が培養中まったく観察されなかつたことを考慮すると、この実験事実はアストロサイトの抑制性の制御能が低下することによってリアクティブアストロサイトが誘導されることを示している。

【0011】以上のことを要約すると、脳障害時にはアストロサイトのGABA_A受容体応答が低下し、リアク

ティブアストロサイトシスが異常に持続して、神経伝達物質やサイトカイン、特にNGFや β -APPの異常放出が起こり、それらが相乗的に作用して神経突起の異常伸展を招き、その結果、ニューロン死、すなわち神経変性疾患が発症すると考えられる。従って、リアクティブアストロサイトのGABA_A受容体応答を改善することによって、アストロサイトの機能的異常による神経変性疾患を治療および/または予防することができると考えられる。

【0012】また、脳卒中においては、虚血ニューロン末端でグルタミン酸やアスパラギン酸が過剰に遊離され、過剰の脱分極が持続し、ニューロン死が生じる [日経サイエンス誌, 1991年9月号, 52頁]。続いて、脳浮腫や脳腫脹 (いわゆるアストロサイトシス) が過剰に起こり、ついには死に至る。従って、アストロサイトのGABA_A受容体応答を改善し、リアクティブアストロサイトの過剰反応による神経毒性活性を抑えることによって脳卒中による死亡例を減少させ、脳卒中後の脳機能障害を治療することができると考えられる。

【0013】

【従来の技術】これまで、アストロサイトのGABA_A受容体応答の低下を改善するための薬物は全く知られていない。

【0014】

【発明の目的】本発明者らは、リアクティブアストロサイトの過剰誘導は、アストロサイトに抑制性の制御能が欠如しているからであるとの知見に基いて、種々の抑制性物質について、アストロサイトの機能改善活性を検討した結果、2-プロピルベンゼン酸がGABA_A受容体の応答を改善する能力を有していることを見出し、本発明を完成した。

【0015】

【従来技術との比較】本発明に用いられる化合物である2-プロピルベンゼン酸はすでに公知の化合物である。2-プロピルベンゼン酸はバルプロ酸として知られており、テンカン治療剤として既に利用されている。

【0016】バルプロ酸のアストロサイトに対する作用としては、(1) γ -アミノ酪酸アミノトランスフェラーゼ (GABA-T) 活性を抑制すること [Neuropharmacology, 25, 617 (1986)]、(2) コラーゲンタイプIV受容体であるグリアヒートショックプロテインの発現を誘導すること [Brain Res., 459, 131 (1988)]、(3) グリア細胞の増殖抑制 [Brain Res., 554, 223 (1991)]、および(4) GABA取り込みのための親和性を減少させること [Neurochem. Res., 17, 327 (1992)] が今までに知られているだけであって、本発明者らの発見したリアクティブアストロサイトの誘導を抑制する作用については全く知られていない。また、上記の公知の作用からバルプロ酸がリアクティブアストロサイトの誘導抑制活性を有することを予測することは全く不可能であ

る。

【0017】

【発明の開示】本発明は、(1) 2-プロピルベンタン酸、またはその非毒性塩を有効成分として含有するアストロサイト機能改善剤、(2) 2-プロピルベンタン酸、またはその非毒性塩を有効成分として含有するリアクティブアストロサイト誘導抑制剤、(3) 2-プロピルベンタン酸、またはその非毒性塩を有効成分として含有するリアクティブアストロサイトからアストロサイトへの変換作用剤、(4) 神経変性疾患治療用である前記(1)乃至(3)のいずれかに記載の薬剤、(5) 脳卒中または脳脊髄外傷後の神経機能傷害治療用である前記(1)乃至(3)のいずれかに記載の薬剤、(6)

脳腫瘍治療用である前記(1)乃至(3)のいずれかに記載の薬剤、(7) 感染症に伴う脳脊髄疾患治療用である前記(1)乃至(3)のいずれかに記載の薬剤、(8) アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、またはオリーブ橋小脳萎縮症の治療および/または予防のための前記(4)記載の薬剤、(9) 多発性硬化症の治療および/または予防のための前記(5)記載の薬剤、(10) 星状膠細胞腫の治療および/または予防のための前記(6)記載の薬剤、および(11) 頭膜炎、脳膿瘍、クロツツフェルドーカイコブ病、またはエイズ痴呆の治療および/または予防のための前記(7)記載の薬剤に関する。

【0018】本発明の薬剤では、2-プロピルベンタン酸、またはその非毒性塩を単独で用いてもよいが、さらに公知の化合物を配合してひとつの製剤とすることもできる。本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

【0019】2-プロピルベンタン酸は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロベンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ビペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0020】

【製造方法】本発明で用いられる2-プロピルベンタン酸およびその非毒性塩の製造方法は、Physiol. Chem., 282, 137 (1947)および米国特許第4127604号明細書に記載されている。

【0021】

【薬理活性】2-プロピルベンタン酸およびその非毒性塩は、アストロサイトの機能改善作用を有しており、かつ毒性が非常に少ないとから、ヒトを含めた哺乳動物、特にヒトの脳機能改善剤として用いることができる。対象疾患としては、例えば、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、オリーブ橋小脳萎縮症等)、脳卒中や脳脊髄外傷後の神経機能障害(例えば、脱髓疾患(多発性硬化症等)、脳腫瘍(星状膠細胞腫等)、感染症に伴う脳脊髄疾患(頭膜炎、脳膿瘍、クロツツフェルドーカイコブ病、エイズ痴呆等)の疾患が挙げられる。例えば、実験室での実験では、次に示されるような結果を得た。

【0022】実験例1:アストロサイトの機能改善作用

【実験方法】アストロサイトの調製:新生ラット(1日令)から大脳を摘出し、髄膜剥離後フロスト付スライドガラスにて破壊した。0.25%トリプシンおよび0.02%DNase Iにて処理し、10%FCS-DMEMで懸濁液とし、遠心分離した。10%FCS-DMEMにて再懸濁後、ディッシュに分注し、37℃、5%CO₂の条件下で培養した。24時間後振盪洗浄により、非付着細胞を除去した。なお、得られた細胞は95%以上がGFAP陽性細胞であった。

【0023】GFAP含量およびGABA_A受容体応答:アストロサイトの機能改善作用は、GFAP含量増大の抑制およびGABA_A受容体応答の低下抑制を指標にして評価した。すなわち、培養1日目にバルプロ酸ナトリウム塩を添加し、培養7日目に、バッチクランプ法にて膜電位固定下に、3×10⁻⁵M GABA投与によって惹起されるC1-電流を測定して、GABA応答の指標とした。さらに培養11日目に、GFAP含量をELISA法によって測定した。なお、実験に用いたバルプロ酸ナトリウム塩はSigma社から市販されているものを用いた。

【0024】【結果】結果を表1に示す。なお、GFAP含量は対照群に対する比で表示した。

【0025】

【表1】

表1：アストロサイトの機能改善作用

薬物	濃度 (mM)	G F A P 含量 増加率 (%)	G A B A _A 受容体応答 (pA:mean±S. E.)
対照		100.0	90±43
VPA*	0.3	30.6	254±106
	1.0	36.3	432±98
	3.0	44.3	1301±156

* VPA : バルプロ酸ナトリウム塩

【0026】表1からわかるように、本発明に用いられるバルプロ酸ナトリウム塩は、アストロサイトのGABA_A受容体の応答低下を抑制し、リアクティブアストロサイトの指標となるG F A P 含量を大幅に抑制している。このことから、バルプロ酸ナトリウム塩は、強力なアストロサイトの機能改善作用を有していることが確認された。

【0027】実験例2：リアクティブアストロサイトに対するGABA_A受容体の応答を回復する能力

【実験方法】実験例1と同様にして調製したアストロサ

イトを培養し、14日目のリアクティブアストロサイトを継代し (10⁵ cells/dish)、該リアクティブアストロサイトを付着させた後、洗浄し、本発明に用いられる有効成分を含有する培地に置換した。継代後、14日目のGABA_A受容体応答を実験例1と同様にして測定した。

【結果】結果を表2に示す。

【0028】

【表2】

表2

薬物	濃度 (mM)	G A B A _A 受容体応答 (pA:mean±S. E.)
対照		8±6
VPA*	0.3	37±26
	1.0	193±141
	3.0	1263±303

* VPA : バルプロ酸ナトリウム塩

表2からわかるように、バルプロ酸ナトリウム塩は、一旦消失したGABA_A応答を大幅に回復させている。このことは、バルプロ酸ナトリウム塩がリアクティブアストロサイトをアストロサイトに変換する能力を有していることを示している。

【0029】実験例3：神経細胞-アストロサイト共存培養による神経細胞死に対する抑制効果

【実験方法】実験例1と同様にして調製したアストロサイトを14日間培養した。培養したアストロサイト (3 × 10⁵ cells/well) に、胎生19日のラット大脳より予め調製した神経細胞 (3 × 10⁴ cells/well) を加えて培養した。培養経過中、神経細胞の生存率および神経突起伸展率について観察した。なお、バルプロ酸ナトリウム塩 (3 mM) はアストロサイトに神経細胞を加えると同時に添加し、以後、薬物 (3 mM) を含んだ培養液を3~4日ごとに交換した。

【結果】結果を表3に示す。

【0030】

【表3】

表3：神経細胞死抑制効果

薬物	生存率 (混合培養後22日目)
対照	<10%
VPA*	60~70%

* VPA : バルプロ酸ナトリウム塩

対象群の神経細胞はほとんどが死滅し、突起形成も認められなかつたが、バルプロ酸ナトリウム塩処理群の神経細胞には著明な生存率および突起形成が認められた。

【0031】実験例4：実験的脳虚血に対する効果

【実験方法】実験的脳虚血モデルラットの作成：ラットの両側椎骨動脈をペントバルビタール麻酔下焼却閉塞した後7日間の回復期間をおいた。脳虚血は、無麻酔下に予め露出しておいた両側総頸動脈を20分間結紮し行なった。バルプロ酸ナトリウム塩の投与は、虚血再開通直後より300mg/kgの用量で1日1回、4日間計4回腹腔投与により行なった。虚血再開通後5および6日目に能動的条件回避実験を行なった。

【0032】能動的条件回避実験：ステップアップ (st

ep-up) 型の明暗箱を用いて行なった。まず動物をドア一を閉じた暗室に 1 分放置し、次にドアを 10 秒間開放した。この時動物が明室へ上がった場合を条件回避陽性とした。条件回避陰性の場合、ドアを閉じて 10 秒間、その後ドアを開けて 50 秒間 2 mA のフットショックを与えた。フットショックにより明室へ移動しなかった動物は、実験から除外した。この様な操作を 30 分間隔で 1 日 5 回、2 日間計 10 回行なった。

【0033】 [結果] 結果を図 1 に示す。正常動物群は 6.1 ± 0.7 回、偽処置群は 4.8 ± 0.8 回の回避反応を示したが、虚血対照群は 2.8 ± 0.8 回であった。しかし、バルプロ酸ナトリウム塩の投与により回避反応は 5.3 ± 0.8 回を示し、虚血再開通による能動的条件回避反応獲得の障害を改善したことがわかる。

【0034】

【毒性】 2-プロピルベンタン酸およびその非毒性塩の毒性は非常に低いものであることが確認されている。例えば、バルプロ酸ナトリウム塩をマウスに経口投与した時の LD₅₀ 値は $1700 \text{ mg} / \text{kg}$ である (Merck Index, 第 11 版、1559 頁)。従って、本発明に含まれる活性物質はいずれも医薬として使用するために十分安全であり、適していると判断できる。

【0035】

【医薬品への適用】 2-プロピルベンタン酸およびその非毒性塩は、アストロサイトの機能改善作用を有しており、脳機能改善剤として有用であると考えられる。例えば、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、オリーブ橋小脳萎縮症等）、脳卒中や脳脊髄外傷後の神経機能障害（例えば、脱髄疾患（多発性硬化症等）、脳腫瘍（星状膠細胞腫等）、感染症に伴う脳脊髄疾患（髄膜炎、脳膿瘍、クロツツフェルドーやコブ病、エイズ痴呆等））等の治療および/または予防に有用であることが期待される。

【0036】 本発明に含まれる 2-プロピルベンタン酸およびその非毒性塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人あたり、1 回に $1 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ の範囲で、1 日 1 回から数回経口投与されるか、または 1 回に $100 \mu \text{g} \sim 100 \text{ mg}$ の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与（好ましくは静脈内または脳室内投与）される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。本発明の薬剤を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0037】 経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。この

ような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤（乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミル酸マグネシウム等）と混合して用いられる。これらの組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えば潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム等）、崩壊剤（線維素グリコール酸カルシウム等）、溶解補助剤（アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等）や安定化剤（ヒト血清アルブミン、ラクトース等）を含有していてもよい。錠剤または丸剤は、必要により胃溶性または腸溶性物質（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）のフィルムで被覆していてもよい。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0038】 経口投与のための液体組成物としては、溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤が含まれる。このような液体組成物においては、一般的に用いられる不活性な希釈剤（精製水、エタノール等）が含まれる。これらの組成物は、不活性な希釈剤以外に、湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味料、風味料、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のための他の組成物としては、1 種または 2 種以上の活性物質を含み、常法により処方されるスプレー剤が含まれる。スプレー剤は、不活性な希釈剤以外に安定化剤（亜硫酸ナトリウム等）や等張性を与えるための緩衝剤（塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸等）を含有していてもよい。スプレー剤の製造には、例えば米国特許 2868691 号、同 3095355 号明細書記載の方法を用いることができる。

【0039】 非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。このような注射剤においては、1 種または 2 種以上の活性物質が少なくとも 1 種の不活性な水性の希釈剤（注射用蒸留水、生理食塩水等）や不活性な非水性の希釈剤（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート 80（登録商標）等）と混合して用いられている。これらの注射剤は、さらに防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（ヒト血清アルブミン、ラクトース等）、溶解補助剤（アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリビニルピロリドン等）のような補助剤を含有していてもよい。

【0040】 これらは、通常、ろ過（バクテリア保留フィルター等）、殺菌剤の配合または照射によって無菌化されるか、またはこれらの処理をした後、凍結乾燥等の方法により固体組成物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤を加えて使用される。

【0041】

【実施例】以下、実施例によって本発明を詳述するが、
本発明はこれに限定されるものではない。

製剤実施例1：錠剤の製造

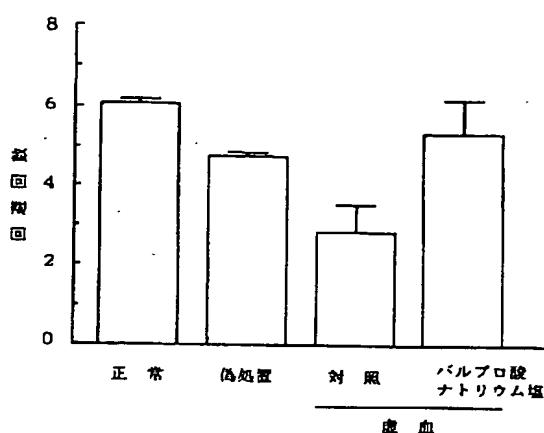
・2-プロピルペンタン酸ナトリウム塩	10 g
・繊維素グリコール酸カルシウム（崩壊剤）	200 mg
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	100 mg
・微結晶セルロース	9.7 g

以下の化合物を常法により混合し、打錠して一錠中に100 mgの活性成分を含有する錠剤100個を得た。

【図面の簡単な説明】

【図1】バルプロ酸ナトリウム塩の脳虚血に対する効

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 大野 博之

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野

薬品工業株式会社水無瀬研究所内

THIS PAGE BLANK (USPTO)